

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE HIDROGELES A PARTIR DE POLIVINIL PIRROLIDONA (PVP) / QUITOSAN / HIDROXIETIL CELULOSA (HEC)

**G. E. Blanco Reyes, J. L. Rivera Armenta, A.M. Mendoza Martínez,
H.E. De Alva Salazar, J.G. Robledo Muñiz**

División de Estudios de Posgrado e Investigación del Instituto Tecnológico de CD. Madero. Juventino Rosas y Jesús Urueta S/N Col. Los mangos Cd. Madero, Tamps. CP 89440. gblanco_reyes@hotmail.com, jlrivieraarmenta@yahoo.com, anamendo@prodigy.net.mx

RESUMEN

El hombre ha dependido de los polímeros naturales como son la madera, cuero, ropa, herramientas, seda y plantas para alimentos. Desde hace casi un siglo ha desarrollado y utilizado polímeros sintéticos como el nylon, polietilenos y poliuretanos. Estos materiales brindan costos bajos, alta resistencia y en muchos casos estos materiales han reemplazado a los polímeros naturales más costosos, pero se han creado graves problemas ambientales, debido a su baja o nula biodegradabilidad y compatibilidad con el medio ambiente, pagando por lo tanto precios mucho más altos debido a la contaminación ambiental. En la última década se ha incrementado el interés por investigaciones y tecnología enfocada a la producción de polímeros biodegradables a partir de recursos naturales, con el fin de reducir el uso de materiales sintéticos de muy poca o ninguna biodegradabilidad. Debido a lo anterior el presente trabajo de investigación se enfocó en crear materiales que sean altamente biodegradables, además de mejorar las características como liberadores de fármacos y la capacidad de absorción de los mismos con el propósito de ayudar a la disminución de la contaminación ambiental y mejorar a los existentes en el mercado en cuanto a materiales biomédicos, médicos y farmacéuticos, ya que se ha podido observar que los polímeros son entrecruzados para mejorar una amplia variedad de propiedades, incluyendo la fuerza, resistencia al calor, recuperación de una deformación, etc. En este trabajo de investigación se sintetizaron materiales a partir de polivinil pirrolidona (PVP), hidroxietil celulosa (HEC) y quitosán por medio de entrecruzamiento químico utilizando tres relaciones diferentes entre los polímeros naturales y el sintético, y 5 porcentajes entre los polímeros naturales.

INTRODUCCIÓN

El término hidrogel se utiliza para denominar una estructura polimérica entrecruzada, que por acción de un líquido experimenta hinchamiento permaneciendo insoluble sin perder su forma original. La conservación de la forma es el resultado de un balance entre las fuerzas intermoleculares dispersivas y cohesivas. Estos poseen un carácter hidrófilo debido a la presencia en su estructura molecular de grupos afines al agua (-OH, -COOH, -CONH₂, -CONH, -SO₃H), la existencia de una red polimérica los hace insolubles en agua, y su suavidad y elasticidad se asocian con la hidrofiliidad de los monómeros y la densidad de entrecruzamiento (Pinzón y col., 2002).

Los hidrogeles se están aplicando actualmente en áreas como la medicina, bioingeniería, industria farmacéutica y la agricultura, donde existen grandes intereses en desarrollar materiales que permitan liberar sustancias activas de la forma más eficiente (Escobar y col., 2001). Dentro de las propiedades que hacen útiles a los hidrogeles se encuentran su capacidad de absorción, cinética de hinchamiento, su permeabilidad para disolver solutos, propiedades superficiales por ejemplo adhesividad, características mecánicas y propiedades ópticas (Escobar y col., 2003). Los hidrogeles son materiales que responden a cambios del medio ambiente que los rodea modificando su volumen (grado de hinchamiento). Esto ha provocado que se llamen a estos materiales geles actuantes, inteligentes o sensibles. Se ha demostrado que según el diseño, pueden ser sensibles a: la temperatura, al pH, al campo eléctrico, al tipo de solvente, a la intensidad de la luz y su longitud de onda, a la presión, a la fuerza iónica, al tipo de iones, etc.

Actualmente los materiales poliméricos tanto de origen natural como sintético han sido utilizados con eficacia en el desarrollo de formulaciones de sistemas de dosificación de medicamentos de tal forma que ha llegado a constituir uno de los aspectos claves en el diseño de los biomateriales. En este sentido, los hidrogeles son materiales que por sus características despiertan en este campo un enorme interés (García y col., 2003).

PARTE EXPERIMENTAL

➤ Síntesis

Los hidrogeles fueron sintetizados preparando soluciones de HEC, PVP y quitosán utilizando el procedimiento descrito por Risbud (2000) y Alonso (2005); realizando ciertas modificaciones en cuanto al diseño experimental ya que en este trabajo se entrecruzaron tres polímeros. La preparación de los materiales se llevó a cabo por el método simultáneo. El diseño experimental consistió en utilizar 3 distintas relaciones v/v de los polímeros naturales con respecto al sintético, y 5 porcentajes diferentes entre los polímeros naturales: 7:3 (1-1 a 1-5), 8:2 (2-1 a 2-5), 6:4 (3-1 a 3-5) de los dos polímeros naturales (HEC y Quitosán) con respecto al sintético (PVP).

La síntesis se llevó a cabo en un reactor de vidrio de 250 mL, provisto de una parrilla de calentamiento con agitación mecánica debido a la alta viscosidad de las soluciones poliméricas, la temperatura fue controlada de 55-65 °C mediante un baño de etilenglicol o agua.

Se ponen las soluciones de quitosán (1% w) y PVP (4% w) en agitación constante por un periodo de 15 minutos, se adiciona poco a poco 2 mL de entrecruzante y se deja reaccionar, dando margen al proceso de acomodamiento de las cadenas e iniciar el entrecruzamiento químico.

Después de transcurrir 15 minutos finalmente se adiciona un mL de entrecruzante y la solución de HEC (2% w) sin dejar la agitación, teniendo cuidado de no verter de forma rápida ya que los materiales son altamente viscosos ocasionado problemas en cuanto al mezclado ya que éste debe ser lo más uniformemente posible. Las soluciones poliméricas se dejan reaccionar 60 minutos más con agitación y temperatura constantes.

Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se vertió en cajas petri y se deja reposar por 72 horas en una estufa con vacío de 30 a 35°C, teniendo cuidado de no pasarse de este rango de temperatura para evitar la termodegradación de los materiales. Este último paso fue con la finalidad de que se llevará a cabo la formación de las películas (gelificación). El tiempo en la estufa puede llegar a ser de 120 horas máximo, dependiendo del grado de humedad de las muestras y de los reactivos que no reaccionaron durante el proceso de síntesis.

➤ Caracterización

La determinación del porcentaje de hinchamiento de los materiales (películas), se obtuvo mediante la norma ASTM 570 con algunas modificaciones, con la cual se determinó el máximo de retención de solución en donde se llevaron a cabo a temperatura ambiente y de 37°C simulando la temperatura del cuerpo humano, y con 3 diferentes pH (4, 7 y 10), con el propósito de observar el comportamiento de los hidrogeles con respecto al cambio de la temperatura y pH. Este procedimiento se siguió por 5 días. La fórmula que se utilizó al determinar el máximo porcentaje de hinchamiento o retención máxima de agua y la determinación de agua absorbida por el hidrogel es:

$$\% W_i = \left(\frac{W_s - W_D}{W_D} \right) * 100 \quad \text{.....Ecuación 1.1}$$

Donde: W_D = Peso de la película seca

W_s = Peso de la película hinchada o húmeda

$\%W_i$ = Por ciento de hinchamiento (Retención de líquido).

Para poder identificar los grupos funcionales presentes en las materias primas y los grupos funcionales que se formaron en los materiales se utilizó un espectrómetro IR por Transformada de Fourier marca Perkin Elmer modelo Spectrum One, la técnica que se empleó fue el accesorio de Reflectancia Total Atenuada (ATR) con punta de diamante y la muestra se analizó como película. La resolución que se empleó fue de 4 cm⁻¹, 16 barridos y un intervalo de frecuencia de 4000-500 cm⁻¹.

Para el análisis de los materiales por medio de DSC se utilizó un calorímetro TA Instruments modelo 2010. Como tratamiento previo de las muestras se secaron en estufas entre 25-30°C, para posteriormente pesar de 10 (+/-2) mg de muestras y proceder a encapsular en charolas de aluminio y sellarlas. Las condiciones de operación que se utilizaron fueron dos barridos, tomando los datos del último para el análisis. En el segundo barrido el rango de temperatura fué de -50 a 200 °C con una velocidad de calentamiento de 5°C / minuto.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En las siguientes figuras se puede observar el comportamiento del porcentaje de hinchamiento de los materiales con respecto a los cambios de pH que se realizaron, encontrándose que en la relación 7:3 (figura 1a) los valores de hinchamiento son menores con respecto a las otras dos relaciones (figura 1b y c). Se puede observar también que conforme aumenta el porcentaje de PVP e HEC en los materiales sintetizados aumenta el porcentaje de hinchamiento, esto se puede corroborar observando la figura 1c, en donde se reportan los valores más altos, en el caso particular de la HEC esto se puede observar en las tres relaciones (tres figuras). De la misma forma se observa que la mayoría de los materiales poseen mejor grado de hinchamiento cuando se trabaja con pH neutros, pues los máximos valores del porcentaje de hinchamiento se puede observar en las tres figuras, mientras que para pH 4 y pH 10 se obtienen valores inferiores. La ligera disminución entre los valores del grado de hinchamiento en un medio ligeramente ácido, se puede atribuir a que las cargas (grupos funcionales ionizables), unidas a la red están ionizadas, lo que puede causar que las cargas muy cercanas se atraigan unas a otras, de tal modo que el hidrogel presenta un menor grado en el hinchamiento. En cuanto al pH 10 puede estar afectado por la baja concentración de iones oxhidrilos presentes en el medio, que puedan unirse a la red, esto concuerda con lo reportado con Alonso, 2005. En el sistema de estudio, los resultados obtenidos difieren en lo propuesto por Risbud, 2000, en donde se observó un pronunciado incremento en el porcentaje de hinchamiento cuando se trabaja en medios ácidos, donde atribuye que en su sistema, la relajación de las cadenas debido a la protonación de los grupos amino están ausentes por el efecto del entrecruzamiento, además por la hidrofobicidad de los materiales. Específicamente en el sistema reportado esto se ve modificado por la presencia de la HEC. Por lo tanto los hidrogeles obtenidos demostraron que son materiales que experimentan un cambio de volumen como respuesta a un cambio en el pH. Este comportamiento se debe a que contienen grupos funcionales ionizables como el $-NH_2$ presentes en la estructura.

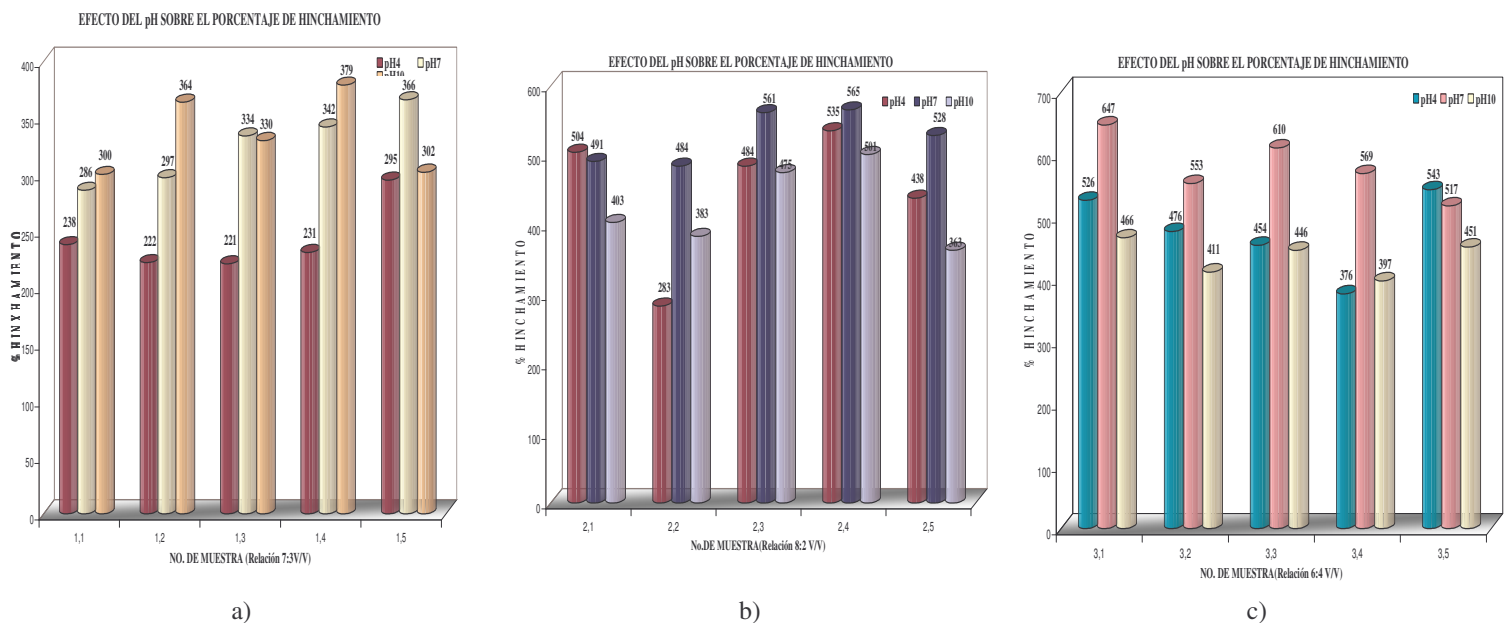


Figura 1.- Comportamiento del Porcentaje de Hinchamiento con respecto al Cambio de pH: a) relación 7:3, b) relación 8:2 y c) relación 6:4

Los hidrogeles de PVP / HEC / quitosán son sensibles a los cambios de temperatura ya que se puede observar que al aumentar su temperatura, aumenta recíprocamente el grado de hinchamiento, esto se puede atribuir a que se encuentran unidos a materiales que contienen una alta hidrofiliidad (quitosán y PVP). Solamente en la relación 7:3 es inversamente proporcional, esto se puede observar en la figura 2. Para las relaciones 8:2 y 6:4 el hinchamiento es mayor a 37°C, además se puede observar en las relaciones entre polímeros naturales y sintéticos, los más altos porcentajes de hinchamiento se obtienen en la relación 3 donde la cantidad de PVP es mayor (40%). Como se mencionó anteriormente en los cambios de pH, mayores porcentajes de absorción se obtuvieron en las relaciones 8:2 y 6:4, en especial en la relación 6:4 figura 2 inciso c. Además se puede observar que conforme aumenta la temperatura y la cantidad de HEC en los hidrogeles el comportamiento es recíproco, esto se debe a que la temperatura moviliza las moléculas de la HEC favoreciendo a la red para que se formen espacios en donde pueda existir una mejor difusión del líquido.

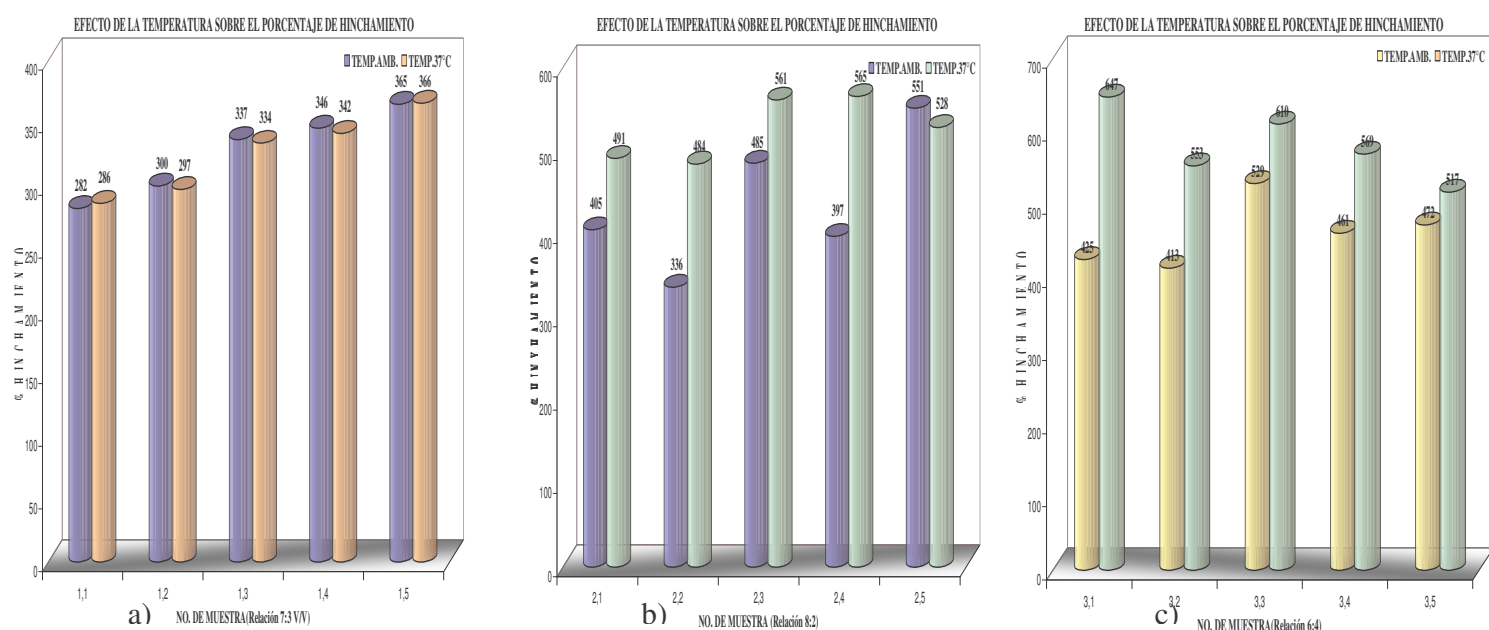


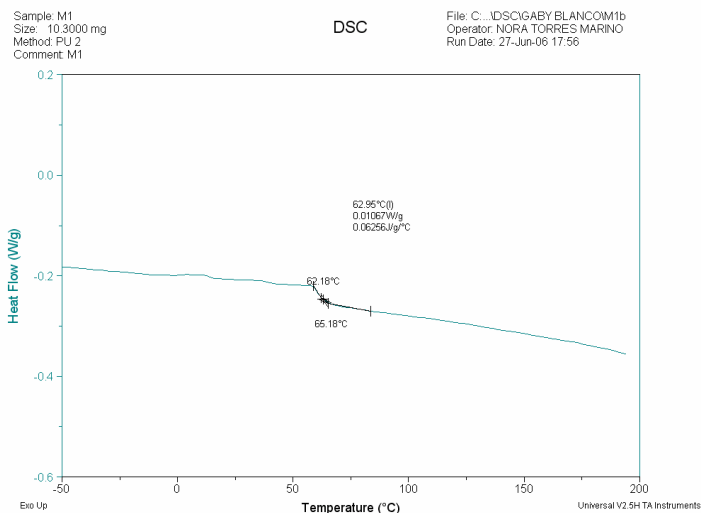
Figura 2.- Comportamiento del Porcentaje de Hinchamiento con respecto al cambio de Temperatura: a) relación 7:3, b) relación 8:2 y c) relación 6:4.

Los espectros de FTIR muestran un pico a 1640 cm^{-1} aproximadamente que se atribuye a un enlace C=N (imino), que se forma entre el entrecruzamiento del quitosán con el glutaraldehído (GA), comprobándose con lo reportado por Risbud, 2000. Se puede observar también un estiramiento asimétrico a 3300 cm^{-1} atribuido al grupo de (C-OH) y se comprueba a los 1060 aproximadamente cm^{-1} una ligera flexión, de la misma forma se puede ver el grupo C-O a 1280 cm^{-1} aproximadamente. Estos grupos pertenecientes a la HEC, además los espectros mostraron una banda a 1400 cm^{-1} lo cual se puede atribuir a la deformación simétrica del grupo CH_2 o por el estiramiento simétrico del grupo aldehído del GA. De 2855 a 2920 cm^{-1} la banda se atribuye a un estiramiento C-H de grupos metilo – CH_2 .

Mediante DSC se encontró que los hidrogeles obtenidos presentan solo una T_g (figura 3), con lo cual se demuestra que se obtuvo una red polimérica semi-interpenetrada homogénea, resultado del entrecruzamiento químico entre los polímeros. En la tabla 2 se puede observar que los valores de la T_g decrecen a medida que se incrementa la cantidad de HEC en la formulación en las relaciones 7:3 y 8:2, debido a la formación de más regiones amorfas, en cambio en la relación 6:4 existe un ligero incremento, con respecto al valor medio de las relaciones entre polímero naturales. Esto se puede atribuir al aumento de la cantidad de PVP en los materiales, existiendo un desplazamiento en el valor de la T_g .

Tabla 2.- Temperaturas de transición vítrea de los materiales

REL. DE MATERIALES	T _g (°C)
1.1	41.35
1.3	62.95
1.5	17.71
2.1	50.60
2.3	33.96
2.5	17.28
3.1	29.97
3.3	18.29
3.5	22.95



CONCLUSIONES

Con respecto a las pruebas de hinchamiento se concluye que el porcentaje de hinchamiento se incrementa en todas las relaciones entre los polímeros naturales conforme aumenta la cantidad de HEC, y entre la relación de polímeros naturales el mayor grado de hinchamiento lo presentó la relación 6:4 (40% PVP). En la relación 7:3 los materiales presentan un mayor hinchamiento cuando se someten a de pH neutros a alcalinos, no así para las relaciones 8:2 y 6:4, en donde presentan un mejor hinchamiento con pH neutro. De igual forma se concluye que los hidrogeles presentan mayor grado de hinchamiento al someterlos a la temperatura de 37°C en las relaciones 8:2 y 6:4, este comportamiento es inverso para la relación 7:3.

De acuerdo al análisis de FTIR se comprueba la presencia de HEC y el quitosán en el hidrogel, mediante FTIR, al identificar los diferentes grupos funcionales característicos de cada uno de los polímeros que conforman la red. Se detectaron los grupos de entrecruzamiento químico entre la HEC y el glutaraldehído (-C-O-C-), y el quitosán y el glutaraldehído (-C=N-), aunque mediante esta técnica pueden resultar no tan confiables los resultados debido al traslapamiento de grupos funcionales, ocasionado por la naturaleza y estructura química de los polímeros naturales.

Mediante DSC se encontró que los hidrogeles obtenidos presentan solo una T_g, con lo cual se demuestra que se obtuvo una red polimérica semi-interpenetrada homogénea, resultado del entrecruzamiento químico entre los polímeros. Los valores de la T_g decrecen a medida que se incrementa la cantidad de HEC en la formulación, debido a la formación de más regiones amorfas.

AGRADECIMIENTOS

Los materiales y reactivos fueron proporcionados a través del proyecto COSNET clave 598.02 PI.

REFERENCIAS

- Pinzón N., Espinosa A., Perilla J., Hernáez E., Revista Iberoamerica de polímeros, 3(2), 2002.
- Escobar J.L., García D. M., Valerino A., Zaldivar D., Hernáez E., Katime I., Revista Iberoamerica de polímeros, 4(4), 2003.
- García D.M., Escobar J.L., Bocourt M., Bada N., Zaldivar D., Katime I., Revista Iberoamerica de polímeros, 4(1), 2003.
- Risbud M.V., Hardikar A. A., Bhat S. V., Bhonde R. R., Journal of Controlled Release, 68 (2000) 23-30, 20 enero 2000.
- G. Alonso Jiménez, Tesis de Maestría, División de Estudios de Posgrado e Investigación del I.T.C.M, 2005.